

Desordens neurológicas de pacientes com HTLV

Elinaldo da Conceição dos Santos¹ e Ártemis do Socorro Nascimento Rodrigues²

¹ Fisioterapeuta. Especializando em Fisioterapia Cardiorrespiratória e Mestrando em Ciências da Saúde na área de concentração em ensaios biológicos pela Universidade Federal do Amapá - UNIFAP

² Biomédica. Mestrado em Clínica Médica pela Universidade Estadual de Campinas e Doutorado em Clínica Médica pela Universidade Estadual de Campinas

RESUMO: O objetivo deste trabalho foi identificar as alterações neurológicas funcionais já instaladas nos pacientes HTLV positivos. Foram aplicados questionários em pacientes provenientes do Centro de Reabilitação do Amapá, portadores do vírus. Os resultados demonstraram que todas as desordens neurológicas propostas estavam presentes, pois, 91,3% apresentaram fraqueza muscular, 89,9% dor característica, 81,2% parestesias, 65,2% impotência ou frigidez, 55,1% obstipação, 50,7% espasticidade, 50,7% incontinência urinária e 33,3% retenção urinária. Contudo, os comprometimentos neurológicos funcionais predominantes foram: impotência ou frigidez (65,2%), parestesia nos MMII (81,2%), dor característica (89,9%) e fraqueza nos MMII (89,9%).

Palavras chaves: Alterações. Funcionais. Vírus.

ABSTRACT. *Neurological disorders of patients with htlv.* The aim of this work was to identify the functional neurological changes already installed in patients HTLV positives. Questionnaires were applied in patients from the rehabilitation centre of Amapá, carriers of the virus. The results showed that all neurological disorders proposed were present, therefore, 91.3% have muscle weakness, 89.9% pain characteristic, 81.2% paresthesia, 65.2% impotence or frigidity, 55.1% constipation, 50.7% spasticity, 50.7% incontinence and 33.3% urinary retention. However, the predominant neurological functional compromises were: impotence and frigidity (65.2%), paresthesia in LL (81.2%), pain characteristic (89.9%) and weakness in the LL (89.9%).

Key words: Changes. Functional. Virus.

1 Introdução

O vírus HTLV foi descoberto nos Estados Unidos e tem sido descrito em outros países com alta endemicidade, como o sudeste do Japão, Ilhas do Caribe (Jamaica e Trinidad-Tobago), a América do Sul e a África equatorial. O tipo II é bastante encontrado entre usuá-

rios de droga nos Estados Unidos e Europa, sendo endêmico entre vários grupos indígenas da América (CATALAN-SOARES; PROIETT; CARNEIRO-PROIETTI, 2001).

As formas de infecção incluem a transmissão vertical, contato sexual, transfusão de sangue e/ou hemoderivados e uso de drogas intravenosas. Já na

transmissão horizontal, o HTLV-1/2 apresenta como principais vias a sexual e exposição a agulhas, sangue e derivados contaminados (FABBRO et al., 2008).

O diagnóstico é realizado através de análise sorológica usando o método de ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) para identificação do vírus, podendo fazer a confirmação com Western-blot (VÁSQUEZ, 2003). Para Vásquez (2003) tanto na leucemia/linfomas de células T do adulto como na paraparesia espástica vários tratamentos mostraram-se ineficazes, mas quando realizados baseiam-se no seguinte: baixa presença de virulência; alta carga de DNA pró-viral em células periféricas mononucleares em pacientes com a doença ativa; integração clonal do HTLV-I com as células tumorais; refratariedade a quimioterapias habituais.

O paciente infectado enfrenta várias alterações, vesical, intestinal e da disfunção erétil, além de observar lenta e progressivamente, piora na qualidade da marcha, restringindo-se as suas chances de enfrentar os desafios das atividades de vida diária. A reabilitação fisioterápica melhora a qualidade de vida e diminui a morbidade da doença. Os exercícios ativos e/ou passivos diminuem a espasticidade; melhoram o equilíbrio e preservam a integridade articular. Ao melhorar a deambulação, utilizando-se órteses ou auxílios (cajados, bengalas ou andadores), restitui-se o indivíduo ao convívio familiar, e ao promover seu melhor desempenho, favorece a adaptação às exigências da comunidade (RIBAS; MELO, 2002).

2 Revisão de literatura

2.1 Vírus HTLV

O HTLV-I pertence ao gênero *Deltaretrovírus*, a família *Retroviridae* e apresenta partícula viral encapsulada. O genoma é constituído por fita única diplóide de RNA e contém os genes estruturais *gag*, *pol* e *env*, os genes reguladores *tax* e *rex* e duas terminações longas de sequências repetidas (LTRs). O gene *gag* codifica as proteínas do core P19 e P24, o gene *pol* codifica as enzimas transcriptase reversa p62/p32 e integrase e o gene *env*, as glicoproteínas gp 21 (proteína transmembrana) e a gp 46, que é a mais externa do envelope. O gene *rex* codifica a proteína *rex*, que é responsável pela regulação pós-transcricional, ao passo que o gene *tax* codifica a proteína *tax*. *Tax* é uma fosfoproteína nuclear que regula a transcrição do genoma proviral indiretamente ao interagir com diferentes proteínas reguladoras celulares (OLIVEIRA; AVELINO, 2007).

O HTLV-I tem predileção de infectar células T e são várias as consequências decorrentes da interação deste retrovírus com o sistema imunológico. Os linfócitos quando infectados, sofrem alterações importantes na expressão gênica e no controle do crescimento celular. As células T encontram-se sempre ativadas e são evidências desta constante ativação a presença de marcadores como CD-25 e HLA-DR, a capacidade destas células de proliferar espontaneamente a estímulos sem restrição do HLA (CARVALHO et al., 2006).

2.2 Epidemiologia do HTLV

A imigração japonesa no início do século XX certamente contribuiu para a entrada desse vírus, principalmente no

Brasil. Essa hipótese foi reforçada por estudo multicêntrico realizado nesses dois países, o qual mostrou uma baixa variabilidade genômica entre os vírus encontrados. O HTLV tem distribuição cosmopolita e heterogênia, sendo que o Japão apresenta maior taxa de soroprevalência mundial, com cerca de 17% de acometimento na região sul. Além do Japão, o Caribe, África Equatorial, ilhas da Melanésia, ilhas Salomão, o nordeste do Irã e a América do Sul, também são consideradas áreas endêmicas (OLIVEIRA; AVELINO, 2006).

No Brasil, a triagem do HTLV-I em hemocentros começou em 1993 e mostrou significativa média na população de doadores, graças a sua eficiente transmissão via hemotransusão (LANNES et al., 2006). Em meio aos brasileiros estima-se que haja 2,5 milhões de pessoas infectadas, com maior prevalência nas regiões norte e nordeste. Em uma pesquisa de triagem sorológica realizada em 26 centros urbanos do país, a prevalência dos vírus variou de 0,4/1000 em Florianópolis a 10/1000 em São Luís e em Goiânia foi 6,6/1000 (OLIVEIRA; AVELINO, 2006).

Um estudo com amostra representativa da população geral de Salvador demonstrou uma prevalência de 1,7 (homens: 1,2%; e mulheres: 2%), observando um aumento significativo com a idade, principalmente no sexo feminino, atingindo 9% em mulheres acima de 51 anos (MOXOTO et al., 2007).

2.3 Diagnóstico

Para o diagnóstico são usados testes básicos de triagem sorológica e testes confirmatórios. Os exames de triagem no soro são de aglutinação de partículas de látex ou de gelatina e ELISA ou EIA (enzyme linked immunosorbent assay),

e normalmente não diferenciam o HTLV-I do HTLV-II. Os testes confirmatórios são IFI (imunofluorescência indireta), RIPA/PAGE (radioimunoprecipitação em gel de poliacrilamida) e WB (Western blot ou imunoblot) (CATALAN-SOARES; PROIETTI; CARNEIRO-PROIETTI, 2001).

O teste de ELISA usa como antígeno o lisado viral e proteínas que são conseguidas através de tecnologia recombinante ou por síntese de peptídeo. O teste confirmatório mais realizado é de Western blot; e dependendo do “kit”, pode conter proteína recombinante do envelope do vírus (rgp46-I ou rgp-46-II) e/ou uma proteína da região transmembranácea (rgp21 ou p21), além de outros antígenos virais. A PCR (reação em cadeia da polimerase) amplifica a sequência genômica viral, detectando o genoma diretamente do sangue e nela não existe a necessidade da presença de anticorpos e a identificação do vírus pode ocorrer precocemente, além do que, é muito mais sensível e específica do que outros métodos. A reação em cadeia da polimerase é o método ideal para promover diferenciação (CATALAN-SOARES; PROIETTI; CARNEIRO-PROIETTI, 2001).

2.4 Transmissão

O HTLV-I é transmitido através de sexo, sangue, uso de drogas injetáveis e verticalmente de mãe para filho na hora do parto ou através do aleitamento materno. A transmissão é muito mais eficiente do homem para a mulher do que de mulher para homem (COELHO-DOS-REIS et al., 2007). Moxoto et al. (2007) relata ainda que a eficiência de transmissão do vírus do homem para mulher é de 60%, contra 4% de trans-

missão da mulher para homem, e que existe uma maior probabilidade de transmissão vertical por aleitamento materno do que na hora do parto.

Estudos realizados no Japão mostram que a probabilidade de transmissão do homem para a mulher é de 60,8% e a transmissão de mulher para homem é de 0,4% (depois de 10 anos de relação sexual). Esse achado é muito semelhante ao descrito no parágrafo acima. Sugiro que esses dados sejam aglutinados com a citação dos dois autores no final do parágrafo. Em uma pesquisa na Jamaica, homens que tiveram mais de 20 (vinte) parceiras sexuais em 10 (dez) anos apresentaram prevalência de 4,1%, duas vezes mais elevado, do que homens que tiveram menos de 5 (cinco) parceiras (CATALAN-SOARES; PROIETTI; CARNEIRO-PROIETTI, 2001).

A transmissão do HTLV por hemotransfusão e hemoderivados é relativamente significativa, mas o risco de indivíduos infectados por sangue desenvolverem patologias associadas ao HTLV é baixo, podendo ser devido ao longo período de latência entre infecção e a fase clínica da doença; muitos receptores infectados morreriam antes pela doença de base. No Japão, 406 pacientes com mielopatia associada ao HTLV-I (HAM), 26% tinham no histórico prévia transfusão, sendo o período de latência até o início da fase clínica de quatro anos. Esse tempo é muito mais curto que o período de latência para a manifestação da sintomatologia da leucemia de células T.

3 Percurso metodológico

O estudo é do tipo descritivo, transversal e retrospectivo, pois, serviu para

descrever a ocorrência de uma doença, abordando as seguintes questões: a população afetada, o local e o tempo que ocorreram e com o objetivo de demonstrar as desordens neurológicas funcionais não traumáticas decorrentes da infecção pelo vírus linfotrópico de células T humano no município de Macapá-Ap.

A população deste estudo foi formada por 69 indivíduos portadores de desordens neurológicas funcionais não traumáticas com a infecção pelo HTLV-I ou II já confirmada através de diagnóstico laboratorial, desconsiderando o sexo do indivíduo. Foi considerado como critério de inclusão, somente aqueles diagnosticados e residentes no município de Macapá-Ap; portadores de comprometimentos neurológicos funcionais não traumáticos, ter maioridade legal (dezoito anos ou mais) e ter assinado previamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Serão excluídos aqueles com menoridade legal (menores de dezoito anos), portadores de comprometimento(s) neurológico(s) traumáticos e aqueles com desordens neurológicas não traumáticas psíquicas.

Os resultados do diagnóstico laboratorial, contendo inclusive a identificação do tipo do vírus e contato dos pacientes foram disponibilizados pelo Centro de Reabilitação do Amapá (CREAP), diante da assinatura do termo de autorização pelo diretor da Instituição, através de seu banco de dados, selecionando apenas os pacientes incluídos nos critérios da pesquisa. Salienta-se que a autorização do Diretor da instituição na qual os sujeitos foram selecionados (CREAP) foi concedida e formalizada

através do Termo de Autorização. Foi priorizada a coleta de dados de pacientes com resultados confirmatórios para a infecção do HTLV no período de 2004 a 2009 (seis anos).

Após identificação e localização dos pacientes, os mesmos foram convidados a participarem de forma voluntária deste estudo. Aqueles que concordaram na participação tiveram que assinar o TCLE, contendo igualmente todas as informações importantes e esclarecedoras. O TCLE está de acordo com o regimento da resolução 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). No dia de inclusão do paciente foram oferecidas todas as informações pertinentes e fundamentais relacionadas a este estudo, suprimindo possíveis dúvidas e questionamentos.

O tipo do vírus foi registrado no momento da busca dos pacientes no banco de dados do CREAP e registrado na ficha de “Identificação do Paciente/Sujeito”, em caso de recusa do paciente selecionado, quando convidado a participar da pesquisa, o tipo do vírus deste paciente foi desconsiderado. Dados como comprometimento funcional neurológico, se apresenta fraqueza muscular, espasticidade, dor, parestesias, incontinência urinária, retenção urinária, obstipação e/ou impotência ou frigidez, foram coletados através de questionário. A maioria das perguntas tinha como opções de resposta sim, não, NR (não responde). A opção de resposta NR foi usada quando o sujeito não aceitou ou não sabia responder.

O paciente era completamente livre para recusar-se a responder qualquer um dos questionamentos sem sofrer nenhuma penalidade. Salienta-se que a rotina de tratamento e/ou domiciliar do

paciente não foi violada sob qualquer hipótese, permitindo que a conduta estabelecida pelo profissional da instituição de saúde responsável pelo doente ou atividades de vida diária (AVD) não se alterasse.

As variáveis foram apresentadas através de frequências absolutas e relativas. A inferência estatística foi realizada através de testes de hipótese baseados em métodos não-paramétricos. Para avaliar a distribuição das variáveis qualitativas foi aplicado o teste do Qui-quadrado (Ayres et al., 2007). Foi previamente fixado o nível alfa = 0.05 para rejeição da hipótese nula. Todo o processamento estatístico foi realizado no software BioEstat versão 5.

4 Resultados

No que se refere aos comprometimentos neurológicos funcionais decorrentes da infecção pelo HTLV, pode-se notar que todos estiveram presentes, com predomínio significativo de fraqueza muscular, onde 63 (91,3%) sujeitos confirmaram este acometimento e somente em 6 (8,7%) não houve relato. A fraqueza muscular esteve mais presente nos membros inferiores (MMII) com relato de 62 (98,41%) do que nos membros superiores (MMSS) com somente 1 (1,59%) registro.

A dor foi o segundo fenômeno neurológico mais notado descrito com 62 (89,86%) participantes afirmando sentir ou já ter sentido a dor característica e 7 (10,14%) disseram não sentir dores. Entre os que afirmaram sentir dores, 54 (87,1%) foram em MMII, 2 (3,22%) em MMSS e 6 (9,68%) em outras regiões.

Seguindo essa ordem, 56 (81,16%) pessoas relataram parestesias, 12 (17,39%) falaram não apresentar e ape-

nas 1 (1,45%) preferiu optar pela resposta NR. Nota-se que as parestesias apresentam-se com maior frequência em MMII com 52 (92,86%) relatos do que em outras regiões com 4 (7,14%) e nenhum relatou em MMSS. Em relação à caracterização da impotência ou frigidez como comprometimento neurológico observa-se que 45 (65,22%) relatos disseram sim para este sintoma e 23 (33,33%) falaram que não tiveram este sintoma e somente 1 (1,45%) preferiu a resposta NR.

Para a obstipação houve registro de 38 (55,07%) sujeitos que também confirmaram apresentar esta desordem e 31 (44,93%) que disseram não para este sintoma neurológico. Dentre os distúrbios neurológicos evidencia-se a espasticidade com 35 (50,72%) sujeitos afirmando sua instalação e 34 (49,28%) que não tiveram este acometimento. A espasticidade esteve mais presente nos MMII com 34 (97,14%) relatos, outras regiões com apenas 1 relato (2,86%) e ninguém apontou os MMSS como local acometido por espasticidade. Também 35 (50,72%) dos 69 participantes confirmaram a incontinência urinária e 34 (49,28%) não passaram por este transtorno neurológico.

Em menor proporção de todas as desordens neurológicas sugeridas, encontra-se a retenção urinária, presente em 23 (33,33%) participantes, enquanto que 45 (65,22%) disseram não ter tido este sintoma e 1 (1,45%) indivíduo optou por marcar no questionário NR.

5 Discussão

Este estudo, além de confirmar a presença de desordens neurológicas propostas e observadas previamente na literatura, também demonstra uma ten-

dência estatística da sua relação com a infecção pelo HTLV. Assim, foi observado que as desordens que apresentaram importante significância foram fraqueza muscular, dores, parestesias, impotência ou frigidez.

Manifestações clínicas como espasticidade e distúrbios de sensibilidade são sintomas característicos de desordens neurológicas decorrentes da infecção pelo vírus HTLV (SHUBLAQ; ORSINI; PUCCIONI-SOHLER, 2010). Em 206 pacientes com HAM/TEP infectados pelo HTLV, entre as desordens neurológicas encontrou-se predomínio de alterações vesicais com 182 (88,4%) alterações vesicais, dentre estas, a bexiga neuropática, a qual está associada à incontinência urinária, esteve presente em apenas 3%, seguida de 163 (79,4%) espasticidade, 161 (78%) obstipação, 104 (50,5%) dor, em 30% houve redução ou ausência de sensibilidade e 39 (18,9%) tiveram disfunção erétil e (CHAMPS et al., 2010).

Manifestações urológicas urinárias como retenção urinária e/ou incontinência urinária são frequentes em infectados pelo vírus HTLV. A disfunção erétil é relatada em 88,2% dos pacientes com HAM/TSP, em relação a taxas de 17% da população geral (ROMANELLI; CARAMELLI; PROIETTI, 2010).

6 Conclusão

Dentre os aspectos gerais que fortemente caracterizaram a população local infectada pelo vírus HTLV e que apresenta quadro sintomatológico avaliado claro, conforme a análise estatística, destacam-se a presença de todas as alterações propostas do sistema nervoso. Sendo assim, os comprometimentos neurológicos funcionais predominantes

encontrados foram impotência ou frigeidez (65,2%), parestesia nos MMII (81,2%), dor característica (89,9%) e fraqueza nos MMII (91,3%).

Referências

- AYRES, M.; et al. **BioEstat 5.0: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas**. 5 ed. Belém-PA: publicações avulsas de Mamirauá, 2007.
- CARVALHO, M. M. N., et al. Frequência de doenças reumáticas em indivíduos infectados pelo HTLV-1. **Rev Bras Reumatol**, v. 46, n. 5, p. 315-322, set./out. 2006.
- CATALAN-SOARES, B. C.; PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. Os vírus linfotrópicos de células T humanos (HTLV) na última década (1990-2000). **Rev Bras Epidemiol**, v. 4, n. 2, p. 81-95, 2001.
- CHAMPS, A. P. S., et al. Mielopatia associada ao HTLV-1: análise clínico-epidemiológica em uma série de casos de 10 anos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 6, p. 668-672, nov./dez. 2010.
- COELHO-DOS-REIS, J. G. A.; et al. Avaliação do desempenho de parâmetros imunológicos como indicadores de progressão clínica da infecção crônica pelo HTLV-1. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 1, p. 29-36, jan./fev. 2007.
- FABBRO, M. M. F. J. D., et al. Infecção pelo HTLV 1/2: atuação no pré-natal como estratégia de controle da doença no Estado de Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 2, p. 148-151, mar./abr. 2008.
- LANES, P., et al. Paraparesia espástica tropical – mielopatia associada ao vírus HTLV-I: possíveis estratégias cinesio-terapêuticas para a melhora dos padrões de marcha em portadores sintomáticos. **Rev Neurociências**, v.14, n. 3, p. 153-160, jul./set. 2006.
- MOXOTO, M.; et al. Perfil sociodemográfico, epidemiológico e comportamental de mulheres infectadas pelo HTLV-1 em Salvador-Bahia, em uma área endêmica para o HTLV. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 1, p. 37-41, jan./fev. 2007.
- OLIVEIRA, S. R.; AVELINO, M. M. Soroprevalência do vírus linfotrópico T humano tipo I entre gestantes em Goiânia, GO, Brasil. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 28, n. 8, ago. 2006.
- OLIVEIRA, S. R.; AVELINO, M. M. Importância da infecção pelo vírus linfotrópico-T humano tipo I (HTLV-1), síndromes clínicas associadas à transmissão vertical. **Rev Patol Trop**, v. 36, n. 1, p. 17-34, jan/abr. 2007.
- RIBAS, J. G. R.; MELO, G. C. N. Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 4, p. 377-384, jul./ago. 2002.
- ROMANELLI, L. C. F.; CARAMELLI, P.; PROIETTI, A. B. F. C. O vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-1): quando suspeitar da infecção? **Rev Assoc Med Bras**, v. 56, n. 3, p. 340-347, mar. 2010.
- SHUBLAQ, M.; ORSINI, M.; PUCIONI-SOHLER, M. Medidas de avaliação na paraparesia espástica tropical: revisão de literatura. **Rev Neurociênc**, v. 18, n. 4, p. 505-511, fev. 2010.
- VÁSQUEZ, P. HTLV-I (Human T – cell lymphotropic virus) algo que decir

?. **Rev Chil Infect**, v. 20, n. 1, p. 34-37.
2003.

Artigo recebido em 13 de maio de 2011.
Aceito em 18 de janeiro de 2012.